Ein Fall

von

paroxysmaler Hämoglobinurie

beobachtet im Garnison-Lazareth zu Rostock.

Inaugural-Dissertation

der

medicinischen Facultät der Universität Rostock

zur Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt

von

Otto Goebeler
approb. Arzt
aus Friedland (Mecklenb.-Strelitz).

Rostock.
Carl Boldt'sche Hof-Buchdruckerei.
1883.

Seinem lieben Vater

in dankbarer Verehrung

gewidmet

vom Verfasser.

Da es bis jetzt noch nicht gelungen ist, in das eigentliche Wesen der paroxysmalen Hämoglobinurie einzudringen und wir uns namentlich hinsichtlich der Aetiologie sowie auch theilweise der Symptomatologie noch vielfach im Unklaren befinden, so ist es bei dem relativ doch immerhin seltenen Vorkommen derartiger Fälle von einigem Werth, jeden einzelnen hierher gehörigen Fall einer möglichst genauen Untersuchung zu unterwerfen, um so ein neues Glied der Kette hinzuzufügen und das bis jetzt gesammelte Material zu erweitern. Vielleicht gelingt es auf diese Weise allmählich, bei der bis jetzt noch herrschenden Divergenz der Ansichten über das eigentliche Wesen dieses interessanten Leidens, in dasselbe tiefer einzudringen und mehr Klarheit in die so mannigfachen Eigenthümlichkeiten der Krankheit zu bringen.

Besonderes Interesse wird nun der jetzt näher zu beschreibende Fall bieten, da er von der Mehrzahl der bisher in der Literatur gesammelten Fälle über paroxysmale (sc. periodische) Hämoglobinurie des Menschen in ätiologischer sowie in symptomatologischer Beziehung wesentlich abweicht und wir nur einen einzigen in der Literatur kennen, den wir ihm als fast analog zur Seite stellen können. Es ist dies der auf der medicinischen Klinik zu Erlangen von Dr. R. Fleischer[1]) beobachtete und einer genaueren Prüfung unterzogene Fall. Noch ein anderer in der „Deutschen medicinischen Wochenschrift“ veröffentlichter Fall,[2]) der auf der Greifswalder Poliklinik zur Beobachtung kam und den ich selbst während meiner dortigen Studienzeit zu beobachten das Glück hatte, bietet

[1]) Berliner klinische Wochenschrift 1881 Nr. 47.

[2]) P. Strübing, Periodische Hämoglobinurie: Deutsche medicinische Wochenschrift 1882 Nr. 1.

in ätiologischer Beziehung zwar manche Aehnlichkeit mit demjenigen, welcher den Gegenstand dieser Arbeit bildet, jedoch zeigt er namentlich hinsichtlich der Symptomatologie sowie auch des ganzen Verlaufs so wesentlich verschiedene Punkte, dass wir ihn unserm und dem ersterwähnten nicht anreihen können.

Doch um nicht in diesem oder jenem schon vorweg zu greifen, werde ich erst eine nähere Beschreibung meines Falles geben und dann die noch nothwendig zu besprechenden Punkte anfügen. Es handelt sich um einen Soldaten, der im zweiten Dienstjahre steht und unter der Diagnose „Blutharnen“ zur Beobachtung ins Lazareth aufgenommen wurde. Da ich schon früher in Greifswald, wie erwähnt, einen ähnlichen Fall beobachtet und über denselben vielfach Untersuchungen für den damaligen Assistenzarzt der medicinischen Poliklinik anzustellen Gelegenheit gehabt hatte, so interessirte mich dieser Fall um so mehr und ich bat daher um die Erlaubniss, denselben einer eingehenderen Beobachtung unterziehen zu dürfen, was mir auch freundlichst bewilligt wurde. Die Krankengeschichte ist folgende.

H. D. 23 Jahre alt, von Profession Tischler, zur Zeit Soldat, giebt an, dass seine Mutter noch lebt und gesund ist, dass sein Vater vor ca. 17 Jahren an den schwarzen Pocken gestorben ist; von seinen Geschwistern soll ein Bruder am Schlag gestorben sein, zwei andere Brüder jedoch sowie zwei Schwestern sollen sich der besten Gesundheit erfreuen. Patient selbst will in seiner Jugend stets gesund gewesen sein, vor ca. 4 Jahren einen leichten Darmkatarrh überstanden und ausser dieser Krankheit kein schwereres Leiden durchgemacht haben. Eine syphilistische Infection will er nicht gehabt haben, auch lässt sich eine solche nicht nachweisen. Patient steht zur Zeit am Ende des zweiten Dienstjahres und hat angeblich zuerst im Laufe seines ersten Militärjahres sein Leiden bemerkt, will dagegen vor dem Eintritt in den Dienst niemals etwas davon verspürt haben.

Anfang April vergangenen Jahres machte er nämlich bei Gelegenheit eines Compagnieexercierens, als er nach längerem Marschiren Schmerzhaftigkeit im Unterleibe verspürte und, um zu uriniren, ausgetreten war, die Beobachtung, dass der gelassene Urin vollständig dunkelroth gefärbt war. Zugleich nahm die Schmerzhaftigkeit im Unterleibe, die er etwas unterhalb der Stelle, wo der Leibriemen sitzt, verlegte, merklich zu, hin und wieder war ihm, wie er sich ausdrückt, als ob ihm der Unterleib zusammengeschnürt würde, er fühlte sich matt und angegriffen und bat desshalb um die Erlaubniss, aus seiner Abtheilung austreten und allein langsam nach Hause gehen zu dürfen, weil ihm das Marschiren in einer geschlossenen Abtheilung für die Dauer zu schwer falle. Bei seinem Rückmarsche nach Hause soll dann noch eine Art stechenden Schmerzes in der rechten Seite, nach seiner Angabe etwa in der Mitte zwischen Nabel und spina anterior superior, zu den schon bestehenden Symptomen hinzugetreten sein. Beim Harnlassen selbst traten keine Schmerzen auf, auch liess er den Urin wie gewöhnlich in vollem Strahle.

Nach seiner Rückkehr ins Quartier erholte sich Patient, die Beschwerden liessen nach, die Schmerzen schwanden und der erste darauf zu Hause gelassene Urin soll wieder vollkommen normal (hellgelb) ausgesehen haben. Auch die grosse Schwäche und Mattigkeit waren innerhalb einiger Stunden geschwunden und so befand Patient sich auf lange Zeit ganz wohl, bis sich eines Tages, ebenfalls nach einer längeren anstrengenden Marschübung, abermals ein dunkelroth gefärbter Urin einstellte und er von denselben Beschwerden belästigt wurde. Er liess sich wiederum vom Dienst dispensiren und begab sich langsam nach Hause. Der Marsch war diesmal für unsern Kranken ein besonders anstrengender gewesen (in feldmarschmässigem Anzuge, mit vollem Gepäck). Die Schmerzen verschlimmerten sich demgemäss noch beim Zurückgehen und sollen noch lange Zeit angehalten haben; dabei stellte sich dies-

mal ausnehmend grosse Schwäche und Mattigkeitsgefühl ein, was er noch spät am Nachmittage nach der Uebung verspürt haben will.

Die Schmerzen waren, wie Patient angiebt, diesmal selbst am nächsten Morgen noch nicht geschwunden, namentlich soll ihm das Aufrichten im Bett besonders schwer geworden sein, so dass er, wie er sich ausdrückt, gar nicht aufstehen konnte. Im Laufe des nächsten Tages besserte sich jedoch der Zustand, die Beschwerden verschwanden, das Befinden wurde gut, er fühlte sich wieder kräftiger und wohler und suchte daher, in der Meinung, dass sich das Leiden von selbst wieder geben würde, auch jetzt noch keine ärztliche Hülfe auf. Er hatte sich dem Anschein nach auch nicht getäuscht, denn im weiteren Verlaufe seines ersten Dienstjahres, also auch während des ganzen Winters, traten keine derartigen Anfälle wieder auf und sein Allgemeinbefinden blieb während dieser ganzen Zeit ein gutes. Es ist diese Thatsache von nicht geringer Bedeutung für die Beurtheilung der später zu erörternden Frage, durch welche Anlässe jedesmal ein Anfall hervorgerufen wird. Als jedoch mit Beginn des Sommerhalbjahres 1882 von Neuem die Anforderungen anhaltenden und anstrengenden Marschirens an den Patienten herantraten, wurde er wiederum von jenen Anfällen befallen und nun mehr und mehr beunruhigt, so dass er sich jetzt wegen seines Leidens beim Arzte krank meldete. Derselbe forderte ihn nach der Rückkehr vom Marsche zum Uriniren auf und das Ergebniss war dasselbe wie zuvor, ein dunkelbraunrother Urin wurde entleert; zugleich klagte Patient über dieselben subjectiven Beschwerden, die er auch früher angegeben hatte.

Auf Grund dieser Beobachtung wurde die Diagnose auf „Blutharnen“ gestellt, ohne zunächst natürlich Näheres über die eigentliche Ursache desselben aussagen zu können.

Um nun den Patienten selbst genauer beobachten und zu weiterer Feststellung des Krankheitsbildes vor Allem

die während des Anfalls gelassenen Urinproben eingehenderen Untersuchungen unterwerfen zu können, wurde er zunächst als Revierkranker geführt und erhielt den Auftrag, sobald grössere Marschübungen von seinem Truppentheil vorgenommen würden, sich denselben anzuschliessen und gleich nach Beendigung derselben sich im Lazareth zu melden, um so auch etwaige Veränderungen am Körper des Patienten selbst feststellen zu können; zugleich waren ihm mehrere Flaschen für den Marsch mitgegeben, damit er periodenweise uriniren und die so zu verschiedenen Zeiten während des Marsches gelassenen Urinproben dem Arzte zur näheren Untersuchung bringen könne.

Jedoch auch dies konnte noch nicht genügen. Um nämlich schliesslich ganz genaue Resultate zu erzielen, war es wünschenswerth, einerseits die Urinproben sofort an Ort und Stelle zu beobachten, andrerseits aber auch etwas über den Zusammenhang zwischen der Zeit des Marschirens und dem ersten Auftreten des pathologisch veränderten Urins festzustellen, sowie drittens auch den Kranken während des Marsches selbst in Obacht zu nehmen. Zu diesem Zwecke nahm ich selbst, mit einem kleinen Spektroskop und einer Anzahl Gläser versehen, Probemärsche von verschiedener Dauer mit ihm vor und konnte so eine genaue Controle ausüben. Die hierdurch erlangten Resultate werden an einer andern Stelle einzeln und ausführlich vorgeführt werden; zunächst wird es hier angebracht sein, das Nothwendigste über die Person des Patienten selbst mitzutheilen. Stellt sich derselbe uns ausserhalb eines Anfalls vor, so bietet er ein im Allgemeinen kräftiges Aussehen dar und zeigt keineswegs irgend welche Zeichen, die auf ein inneres Leiden schliessen lassen könnten; seine Gesichtsfarbe ist gesund und er selbst fühlt sich für gewöhnlich kräftig und wohl. Sein Ernährungszustand ist seinem Alter entsprechend ein guter; er ist von ziemlich starkem Knochenbau, mässigem Fettpolster und ziemlich kräftig entwickelter Muskulatur. Zeichen von anämischer Beschaffenheit sind nicht vor-

handen, die Schleimhäute sind normal roth. Die Untersuchung der einzelnen Organe ergiebt überall normale Verhältnisse: an den Lungen lässt sich weder perkussorisch noch auskultatorisch etwas Abnormes nachweisen, Leber wie Milz zeigen keine vergrösserte Dämpfung und sind weder spontan noch bei Druck schmerzhaft, auch die Nierengegenden sind nicht schmerzhaft, man kann zu beiden Seiten in der Gegend zwischen Wirbelsäule und letzter Rippe einen kräftigen Druck ausüben, ohne dadurch irgend welche Schmerzen oder sonstige Beschwerden hervorzurufen. Die Blasengegend bietet ebenfalls keine Abweichungen vom Normalen. Die Untersuchung des Urins ergiebt in den Intervallen, ausserhalb der jeweiligen Anfälle, keine pathologischen Veränderungen: derselbe ist von hellgelber Farbe, vollkommen klar, sauer reagirend, sein specif. Gewicht durchschnittlich 1014—1016, er ist eiweiss- und zuckerfrei, ohne Formbestandtheile.

Die Untersuchung des Blutes ergab in den anfallsfreien Zeiten makroskopisch nichts Auffälliges, mikroskopisch ergab sich in Bezug auf die weissen Blutkörper nichts Abnormes, dagegen konnte man eine Veränderung der rothen Blutkörperchen constatiren, die sich theils in der Gestalt theils in der Grösse derselben aussprach: dieselben waren bald oval, bald an einem oder zwei Enden spitz ausgezogen, bald zackig oder maulbeerförmig, hin und wieder bohnenförmig; eine Anzahl war andrerseits bedeutend kleiner als normal.

Soviel über den Befund in den anfallsfreien Zeiten.

Kehren wir jetzt zu den Untersuchungen des krankhaft veränderten Urins zurück, die in ausführlicher und eingehender Weise wiederholt ausgeführt wurden. Die erste wurde am 21. April theils im pathologischen Institut, theils im Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie hiesiger Universität vorgenommen. Die betreffende Urinprobe wurde um 12 Uhr nach Beendigung einer längeren Marschübung gebracht und zeigte folgenden Befund: sie war dunkelbraun, undurchsichtig, von saurer Reaktion,

das Filtrat braunroth. War letzteres ins Spektroskop gebracht, so erkannte man deutlich die charakteristischen Streifen des Hämoglobins und Methämoglobins. Durch Zusatz von Ammoniak wurde das saure Methämoglobin in alkalisches umgewandelt und ebenfalls als solches leicht erkannt, nach Reduktion mit Schwefelammonium trat der Absorptionsstreifen des reducirten Hämoglobins auf. Zur Controle wurden Hämoglobin- und Methämoglobinlösungen, letzteres durch Zusatz eines kleinen Krystalls von rothem Blutlaugensalz dargestellt, im Spektralapparat untersucht, die Lage der dabei auftretenden Streifen genau bestimmt und mit dem Befunde am filtrirten Urin verglichen. Dabei stellte sich eine völlige Uebereinstimmung beider Resultate heraus und so war denn hiermit die Verfärbung des Urins als durch Hämoglobin und Methämoglobin bedingt sicher nachgewiesen. Leicht liess sich auch mittelst der Kaliprobe darthun, dass die rothe Farbe des Urins durch Blutfarbstoff hervorgerufen war.

Die mikroskopische Untersuchung ergab ziemlich zahlreiche, mit gelben Körnchen (Hämoglobinkörnchen) besetzte hyaline Cylinder sowie einen körnigen Niederschlag von freien Hämoglobinkörnchen. Intacte rothe Blutkörper, sowie Zerfallsproducte derselben, sogenannte „Schatten“ wurden nicht gefunden, ebensowenig weisse Blutkörper. Epithelien waren nicht vermehrt. Beim Kochen und beim Zusatz von Salpetersäure zeigte der Urin einen reichlichen Eiweissgehalt, der sich wie gewöhnliches Eiweiss in Flocken niederschlug.

Zweite Probe (1 Uhr Mittags gebracht): sie war braun, trübe, von saurer Reaktion, im Spektroskop kein Hämoglobinstreifen, der Methämoglobinstreifen sehr blass. Mikroskopisch dieselben Befunde, nur spärlicher. Eiweiss noch deutlich vorhanden.

Dritte Probe (2 Uhr Nachmittags): sie war hellgelb, fast ganz klar, von saurer Reaktion, spektroskopisch nichts nachzuweisen, mikroskopisch freie Körnchen und vereinzelte Hämoglobincylinder. Eiweiss noch vorhanden, aber in geringerer Menge.

Probe 4 } von Stunde zu Stunde gelassen. Mässiger
Probe 5 } Bodensatz aus Harnsäure, spektroskopisch
Probe 6 } nichts, in der 4. noch vereinzelte Körnchen.

Eine Blutuntersuchung wurde bei diesem Anfall nicht vorgenommen, da ich damals noch nicht beabsichtigte, diesen Fall einer ausführlicheren Bearbeitung zu unterziehen.

Was den Befund am Patienten selbst betrifft, so liessen sich keinerlei pathologische Veränderungen weder an der äusseren Haut, noch an einem der inneren Organe nachweisen: die Gesichtsfarbe sowie die sichtbaren Schleimhäute zeigten keine blasse oder gelbliche Verfärbung, Milz und Leber waren weder vergrössert noch schmerzhaft, desgleichen konnte durch Druck in den Nierengegenden kein Schmerz hervorgerufen werden; das einzig Auffällige war eine gewisse Mattigkeit und Schlaffheit, die man deutlich an dem Patienten wahrnehmen konnte, ebenso klagte er über Schmerzen im Unterleibe, sowie über einen stechenden Schmerz in der rechten Seite, der während des Marschirens besonders stark gewesen sein soll.

Eine zweite Untersuchung konnte Anfang Mai vorgenommen werden. Es stand eine grössere Felddienstübung in Aussicht, Patient erhielt den Auftrag, während derselben von Zeit zu Zeit in Gläser zu uriniren, und brachte so nach beendigtem Marsch eine Anzahl Urinproben von den verschiedensten Farbennuancen (vom Gelbröthlichen bis ins Braunrothe) zurück. Das Resultat war also wiederum das Auftreten eines roth verfärbten Urins und zwar soll die erste dunkle Probe etwa um 11 Uhr aufgetreten sein, nachdem die Uebung bereits $7^1/_2$ Uhr begonnen; doch lässt sich hierauf bei dem wahrscheinlich unregelmässigen Uriniren wohl kein Gewicht legen.

Das Ergebniss der Urinproben war annähernd dasselbe wie bei der ersten Untersuchung, desgleichen die Symptome beim Patienten nach Beendigung des Marsches. Eine Blutuntersuchung wurde auch diesmal noch nicht vorgenommen.

Der zweite um 1 Uhr gelassene Urin war noch deutlich roth verfärbt und erst nach Verlauf von einer weiteren Stunde nahm derselbe eine hellere röthliche Farbe an, um schliesslich gegen 3 Uhr zur Norm zurückzukehren. In allen Proben liessen sich Oxy- und Methämoglobinstreifen deutlich nachweisen, desgleichen liess sich aus allen, je dunkler der Urin gefärbt erschien, eine um so grössere Menge Eiweiss herausfällen. Aber auch noch in dem ersten nach Beendigung des Anfalls gelassenen hellen Urin, in welchem sich kein Hämoglobin mehr nachweisen liess, war eine deutliche Eiweissreaktion unverkennbar. Der Erwähnung werth ist hier noch, dass die Luft zwar feucht war und es hin und wieder regnete während dieser Marschübung, dass jedoch eine Abkühlung seines Körpers im Sinne einer Erkältung oder eine Durchnässung seiner Füsse in keiner Weise stattgefunden haben soll.

Da man nach den bis jetzt angestellten Beobachtungen des Kranken auf eine bestimmte Ursache des anfallsweise auftretenden Blutharnens noch nicht schliessen konnte, so wurde Patient zur weiteren Beobachtung und näheren Feststellung seines Leidens ins Lazareth aufgenommen. Zwar hatte sich herausgestellt, dass nach längeren anstrengenden Marschübungen die Erscheinung auftrat, welcher Art aber die dieselbe hervorrufenden Einflüsse seien, ob ein Moment allein oder deren mehrere in Gemeinschaft, war daraus vorläufig noch nicht zu ersehen.

Da es zunächst auffällig erscheinen musste, dass gerade immer während des Dienstes nach längerem Marschiren die eigenthümlichen Erscheinungen des Anfalls beobachtet wurden, so lag der Gedanke nahe, ob nicht durch grössere Anstrengungen des Körpers an sich oder unter Mitwirkung äusserer Einflüsse, wie etwa der Sonnenhitze oder der wechselnden Witterung, etwa einer Abkühlung des Körpers, ähnliche Anfälle hervorgerufen werden könnten. Um dies zu constatiren, musste Patient, feldmarschmässig ausgerüstet, sich längere Zeit ohne Unterbrechung im Garten des Lazareths umherbewegen und es wurde der dann

gelassene Urin sofort untersucht. Der Erfolg war indess negativ, weder makroskopisch noch mikroskopisch noch mittelst des Spektralapparates liessen sich pathologische Veränderungen in demselben nachweisen, ebenso waren auch am Patienten selbst keinerlei Abnormitäten zu constatiren. Ein wiederholter Versuch derselben Art blieb ebenfalls erfolglos.

Patient wurde darauf in anderer Weise körperlich beschäftigt, wobei er sich zugleich einem Wechsel der Temperatur aussetzen musste und zum Schwitzen kam: er wurde wiederholt und andauernd mit Holzhauen beschäftigt. Jedoch erfolgte auch hiernach kein röthlich verfärbter Urin oder irgend welche Abweichungen vom sonstigen Verhalten, nur dass er sich sehr angegriffen und schwach nach diesen körperlichen Anstrengungen gefühlt haben will.

Da hiernach blosse körperliche Anstrengungen sei es an und für sich oder zusammen mit andern unbekannten, damit verbundenen Einflüssen anscheinend ohne Einfluss blieben, so war die Möglichkeit da, dass vielleicht ein schroffer Wechsel der Temperatur, bezw. eine stärkere Herabsetzung der Aussentemperatur von Einfluss auf die Auslösung eines Anfalls sei, dass wir es also mit der sog. Erkältungshämoglobinurie zu thun haben könnten. Patient erhielt zur Prüfung dieser Vermuthung mehrere kalte Fussbäder, nach welchen der jedesmal gelassene Urin näher untersucht wurde. Das Resultat dieser Versuche war folgendes:

Am 23. Mai ein kaltes Fussbad von 15° R. von $^3/_4$ stündiger Dauer. Die während des Bades vorgenommenen Temperaturmessungen ergaben bei Beginn desselben 37°,5 C, im Verlaufe desselben ebenfalls 37°,5 C und am Ende des Bades 37°,3 C.

Der nach demselben gelassene Urin reagirte sauer, war klar, zeigte keinen Hämoglobingehalt, ergab beim Kochen eine Trübung, die jedoch bei Zusatz von Salpetersäure wieder schwand, enthielt also kein Eiweiss.

Ein Frostgefühl stellte sich weder während des Bades noch nach demselben ein, das Befinden des Patienten wurde in keiner Weise durch diese Abkühlung geändert.

Ein zweites Fussbad von 15° R. nahm er am 27. Mai: die Temperatur betrug während desselben 37°,5 C, nach demselben 37°,4 C. Der Urin war wie vorher, desgleichen das sonstige Verhalten.

Ein drittes Fussbad von 12° R. und einstündiger Dauer nahm er am 5. Juni, aber auch hiernach zeigten sich keine Veränderungen am Kranken und Abweichungen vom vorigen Befunde. Gleichzeitig wurden während des Bades Blutproben unter den nothwendigen Kautelen entnommen, die denselben Befund wie die früher in einer anfallsfreien Zeit entnommenen zeigten. Auch diese Versuche blieben also negativ, durch erniedrigte Temperaturen wurden keine einem Anfall auch nur ähnliche Erscheinungen hervorgerufen.

Weiter konnte vielleicht die Vermuthung nahe liegen, dass etwa durch gesteigerte Nierenthätigkeit ein Anfall von Blutharnen ausgelöst werden würde: Patient bekam zu dem Zweck grössere Quantitäten Bier zu trinken, jedoch blieb auch nach diesem, wiederholt angestellten Versuch der Urin normal. Von der Anwendung scharfer, die Nieren reizender Substanzen wurde natürlich Abstand genommen, da dieser Versuch doch zu leicht bleibende Störungen hätte zur Folge haben können.

Hatten sich somit alle diese Versuche vollkommen erfolglos erwiesen und wollte man in das eigentliche Wesen jener eigenthümlichen Erscheinungen tiefer eindringen und die eigentlichen, die einzelnen Anfälle direct hervorrufenden Momente näher erforschen, so war es unbedingt nothwendig, jene Versuche, die der active Militairdienst uns gewissermassen schon an die Hand gegeben hatte, unter ärztlicher Controle fortzusetzen und zu vervollständigen, um so entweder direct das ätiologische Moment zu erforschen oder per exclusionem d. h. also nach Ausschluss

gewisser, die Auslösung eines Anfalls nicht mitbedingender Momente die Veranlassung der Anfälle festzustellen. Es lag mir also die Aufgabe ob, zu constatiren, ob grössere körperliche Anstrengungen, wie sie der active Militairdienst mit sich bringt, in erster Linie also das anhaltende und anstrengende Marschiren (mit schwerem Gepäck) allein im Stande seien, das Auftreten von Blutfarbstoff im Urin zu erzielen, ganz abgesehen von der jedesmaligen Witterung und sonstigen, vielleicht noch unbekannten Einflüssen — oder wenn dies auch nicht, so doch vielleicht die erste Rolle dabei spielten und dass dann noch andere Momente gleichzeitig damit in Wirksamkeit treten müssten, um so gemeinschaftlich jene krankhaften Vorgänge im Organismus hervorzurufen. Um diese Punkte genau berücksichtigen und controliren zu können und dabei nicht irgend welcher Täuschung ausgesetzt zu sein, nahm ich selbst mit dem Patienten wiederholt Versuchsmärsche vor, theils in leichtem Anzuge ohne alles Gepäck, theils feldmarschmässig mit vollem Gepäck (dessen Gewicht ca. 50 Pfund beträgt), bald bei milder bald bei rauher Witterung. Während des Marsches liess ich nun in verschiedenen Zeiträumen den Patienten in besonders zu diesem Zwecke mitgenommene gereinigte Gläser uriniren, untersuchte gleich an Ort und Stelle den jeweilig gelassenen Urin mittelst eines kleinen Spektroskops auf etwaige Hämoglobinstreifen, nahm die verschiedenen Proben nach Beendigung der Marschübung mit ins pathologische Institut, entnahm ferner, während der Anfall noch in vollem Gange war, eine Anzahl Blutproben und untersuchte schliesslich auf der Höhe des Anfalls den Patienten auf pathologische Veränderungen, wobei ich wesentlich Milz und Nieren sowie die Temperatur der Achselhöhle berücksichtigte. Auf diese Weise glaubte ich am sichersten die einzelnen, hier besonders in Frage kommenden Punkte beantworten zu können und halte es an dieser Stelle für angebracht, die bei den einzelnen Probemärschen gefundenen Resultate mitzutheilen, um dann ein allgemeines Resumé aus den-

selben ziehen und schliesslich eine endgültige Ansicht über das vorliegende Krankheitsbild aussprechen zu können. Nochmals möge erwähnt sein, dass gewisse Punkte bei den Märschen besondere Berücksichtigung verdienten und eine besondere Erwägung bei Entwicklung der ätiologischen Momente erfordern: so zunächst die Beobachtung der Witterung, ob Patient in der Sonnenhitze, ob bei kühler Witterung oder bei starkem Feuchtigkeitsgehalt der Luft resp. der Erde marschirte und ob diese Momente, wenn auch nicht die einzige Rolle, so doch einen wichtigen Faktor mit bei der Erzeugung eines Anfalls spielten.

Wissen wir doch, dass fast bei allen bis jetzt beobachteten Fällen von periodischer Hämoglobinurie die einzelnen Anfälle durch den Einfluss einer Erkältung der Haut ausgelöst wurden, ist uns doch ferner bekannt, in welchem Maasse gerade die Hitze auf die Beschaffenheit des Blutes einwirkt,[1]) indem durch höhere Hitzegrade eine Veränderung der rothen Blutkörper hinsichtlich ihrer Grösse, bei den höchsten Hitzegraden[2]) eine vollständige Auflösung und ein Zerfall derselben hervorgerufen werden kann, wie es beim Hitzschlag[3]) angenommen wird. Drittens war dann noch zu berücksichtigen, in wie weit etwa schroffe Temperatur- und Witterungsunterschiede von Einfluss sein könnten, wie z. B. ein schnell stattfindender Wechsel von länger anhaltendem Regen und plötzlich eintretender Sonnenhitze.

Alle diese Punkte sind bei den einzelnen Märschen sorgfältig erwogen und dürfen daher die Resultate als das Ergebniss sorgfältiger, mit Berücksichtigung aller dabei in Betracht kommender Umstände angestellter Untersuchungen angesehen werden.

---

[1]) Ueber Veränderungen in den Dimensionen rother Blutkörper Centralblatt für med. Wissenschaften 1871 Nr. 44.

[2]) Nach Max Schultze zerfallen bei 54° die rothen Blutkörper in kleine Kügelchen.

[3]) Hüter's „Allgemeine Chirurgie" § 55.

Versuch am 9. Juni: mit vollem Gepäck ein Marsch von zweistündiger Dauer, Luft warm, nicht feucht, Erde trocken. Patient befindet sich vor dem Marsche wohl und kräftig. Nach $^3/_4$stündigem Marsche Auftreten eines bereits dunkelbraunen, nach weiterem $^1/_2$stündigem Marsche Auftreten eines schwarzbraunen Urins, nach abermaligem $^1/_2$stündigem Gehen ganz schwarzer Urin. In allen drei Proben lassen sich an Ort und Stelle, gleich nachdem sie gelassen, deutlich Oxy- und Methämoglobinstreifen nachweisen. Auf der Höhe des Anfalls werden eine Anzahl Blutproben entnommen, deren Beschreibung später folgt.

Nach Beendigung des Marsches werden von $^1/_2$ zu $^1/_2$ Stunde noch 3 Urinproben untersucht, von denen die erste von dunkelbrauner, die zweite von hellbrauner, die dritte von gelblich rother Farbe war. Der vierte hiernach gelassene Urin war von normaler hellgelber Farbe. Die während des Anfalls gemessene Temperatur betrug 37°,0 C, die Pulsfrequenz betrug 84 in der Minute. Das Gesicht etwas geröthet, mit mässigem Schweiss bedeckt. Frösteln resp. Frost sowie Hitze nicht vorhanden. Die Untersuchung der Milz und Leber ergab weder Schmerzhaftigkeit noch Vergrösserung dieser Organe, desgleichen waren die Nierengegenden weder spontan noch bei Druck schmerzhaft. Die einzigen Beschwerden des Patienten waren Schmerzhaftigkeit im Unterleibe unterhalb des Leibriemens, die sich bei Druck nicht wesentlich steigerte, sowie das Gefühl grosser Schwäche und Mattigkeit im ganzen Körper. Schon während des Marschirens traten diese Symptome deutlich hervor und wurden bedeutend stärker auf dem Rückwege, so dass er hin und wieder sich gezwungen sah, stehen zu bleiben, um sich zu erholen. Die Blutproben wurden auf der Höhe des Anfalls in der Weise entnommen, dass kleine Einschnitte in einen vorher sorgfältig gereinigten, von Feuchtigkeit vollständig befreiten Finger gemacht wurden, dann ein kleiner Blutstropfen auf ein Objectglas gebracht, dieses sofort mit einem andern bedeckt und nun durch Auseinanderziehen beider möglichst dünne Blutschichten

erzielt wurden. Diese Proben wurden bei einer Temperatur von + 120° getrocknet und darauf mikroskopisch untersucht. Desgleichen wurden die einzelnen Urinproben sofort spektroskopisch und mikroskopisch betrachtet. Der Befund im Spektroskop war folgender: In den drei während des Marsches entnommenen Proben die beiden Oxyhämoglobinstreifen und der charakteristische Methämoglobinstreifen, nach Zusatz von Ammoniak wurde das saure Methämoglobin in alkalisches umgewandelt und nach Reduktion mit Schwefelammonium trat der Absorptionsstreifen des reducirten Hämoglobins auf. Zur Controle wurden auch hier wieder reine Lösungen von Hämoglobin und Methämoglobin hergestellt und eine Uebereinstimmung beider Resultate beobachtet, und so war das Vorhandensein von Oxy- und Methämoglobin im Urin nachgewiesen.

Die weiteren Urinproben ergaben nach Zusatz von kaustischem Kali und nachherigem Erhitzen braunrothe Gerinnsel, die sich allmählich auf den Boden des Glases absetzten. Bei Zusatz von Salpetersäure und beim Kochen des Urins zeigten sie einen deutlichen Gehalt an Eiweiss, welches sich wie gewöhnliches Eiweiss in Flocken niederschlug und um so reichlicher vorhanden war, je dunkler der Urin gefärbt erschien. Die Reaktion war in allen Proben schwach sauer. Hatten die Urinproben längere Zeit gestanden, so stellte sich ein körniger Bodensatz ein, je länger man sie stehen liess, desto trüber wurden sie und ein desto stärkeres körniges und flockiges Sediment boten sie dar und zwar je dunkler der Urin, desto reichlicher. Klar war der Urin eigentlich nur kurze Zeit, nachdem er gelassen war. Unter dem Mikroskop war folgender Befund: zahlreiche Hämoglobinkörnchen und massenhafte mit gelben Körnchen besetzte Cylinder (Hämoglobincylinder) während blasse hyaline Cylinder sich nicht fanden. Rothe Blutkörper, intacte oder Bruchstücke derselben oder abgeblasste, desgleichen weisse Blutkörper konnten nicht nachgewiesen werden.

Ueber das Gesichtsfeld ziemlich verbreitet sah man

zahlreiche Mikroorganismen in Form der Micrococcen (Kugelbacterien) dagegen wurden Stäbchen vermisst.

Auffällig war die Beobachtung, dass sowohl in dem letzten vor Beginn des Anfalls als auch in dem ersten nach Beendigung desselben gelassenen hellgelben Urin, in welchem kein Hämoglobin mehr nachzuweisen war, deutlich Eiweiss constatirt werden konnte, während von Cylindern hier nichts vorhanden war; im Uebrigen stimmten jedoch diese beiden Proben mit den sonst ausserhalb der Anfälle gelassenen normalen vollkommen überein.

Die Blutuntersuchung ergab makroskopisch nichts Auffallendes, mikroskopisch eine Abweichung der rothen Blutkörperchen von der Norm, die theils die Gestalt, theils die Grösse derselben betraf. Die verschiedensten und eigenthümlichsten Gestaltveränderungen konnte man erkennen: oval, spitz ausgezogen bald an einem bald an beiden Enden, unregelmässig gezackt, maulbeerförmig, bohnenförmig, sehr häufig runde (sonst normale) mit einem oder auch mehreren kleinen Auswüchsen, vor Allem jedoch eine Anzahl, die im Durchmesser bedeutend verkleinert war. Schliesslich ist noch das Vorkommen kleiner Körnchen zu erwähnen, die sich theils mehr vereinzelt theils in Haufen conglomerirt vorfanden. Nach Beendigung des Anfalls fühlte sich Patient wieder vollkommen wohl und frisch, die Beschwerden waren ganz geschwunden und so war er am folgenden Tage auch gern bereit, einen zweiten Marsch zu unternehmen.

Versuch am 10. Juni: Da es mir, namentlich von militärärztlicher Seite, darauf ankam, genau oder doch annähernd das erste, gerade schon nachzuweisende Auftreten des Hämoglobins, also den Beginn des Anfalls in Beziehung auf die Zeit des Marschirens festzustellen, so liess ich den Patienten in kürzeren Zeiträumen, von 10 zu 10 Minuten uriniren. Die am vorigen Tage erhaltene erste abnorm gefärbte Urinprobe war bereits dunkelroth und zeigte ohne Zweifel den Anfall schon in einem weiter vorgeschrittenen Stadium.

Den Marsch machte Patient diesmal in nicht feldmarschmässigem Anzuge, d. h. ohne alles Gepäck. Nach $^3/_4$stündigem Marschiren erstes Auftreten eines ganz schwach röthlich verfärbten Urins, mit deutlichen Oxyhämoglobinstreifen, während der Methämoglobinstreifen nicht vorhanden war. Nach einer weiteren halben Stunde rothbrauner Urin mit Oxy- und deutlichem Methämoglobinstreifen, nach weiterem halbstündigem Marschiren dunkelbrauner Urin, ebenfalls mit beiderlei Streifen. Ein so intensiv dunkler Urin wie Tags vorher wurde nicht erreicht. Eiweiss in allen Proben enthalten, je dunkler der Urin, um so reichlicher; aber auch wieder in dem letzten vor Beginn des Anfalls sowie in dem ersten nach Beendigung desselben gelassenen hellgelben Urin, in welchen beiden Proben kein Hämoglobin mehr nachzuweisen war, liess sich Eiweiss deutlich constatiren.

Die makroskopischen, mikroskopischen und spektroskopischen Untersuchungen ergaben dem Befunde des vorigen Tages entsprechende Resultate. Ebenso lieferte die Blutuntersuchung von diesem Anfall einen ganz analogen Befund, wie die vom vorigen, mit dem Unterschiede vielleicht, dass diese oder jene Blutkörperveränderungen bald in dem einen bald in dem andern Präparat häufiger vorkam resp. vermisst wurde.

Temperaturerhöhung war nicht vorhanden, kein Frost oder Frösteln, kein Hitze- und kein Schweissstadium. Gesicht geröthet, mässig feucht, keine gelbliche Verfärbung der äusseren Haut oder der Schleimhäute. Während des Marschirens Klagen über Schmerzen im Unterleibe und Mattigkeitsgefühl, jedoch nicht so stark wie am vorigen Tage; auch endete der Anfall in kürzerer Zeit als Tags vorher.

Nach einer Zwischenzeit von zehn Tagen, während welcher Patient mit leichterer Arbeit als Tischler in seinem Quartier beschäftigt war und sich vollkommen gesund und wohl fühlte, wurde unter gleichen Maassregeln ein dritter Marsch unternommen.

Versuch am 20. Juni: mit vollem Gepäck, bei ununterbrochenem Regen. Nach $^1/_2$ Stunde spektroskopisch Hämoglobin in Urin nachzuweisen, der auch äusserlich schon einen leichten Stich ins Röthliche erkennen liess, nach $^1/_4$ Stunde rother, nach einer weiteren Viertelstunde rothbrauner Urin. Die Intensität der Färbung nahm in dieser Weise mehr und mehr zu, so dass der Urin bald dunkelbraun wurde und schliesslich auf der Höhe des Anfalls eine dunkelbraunschwarze Farbe annahm. In den beiden ersten Proben Oxyhämoglobinstreifen, kein Methämoglobinstreifen, dieser trat erst in der dritten bereits intensiver gefärbten Probe auf und konnte in den darauf folgenden deutlich nachgewiesen werden, während in den ganz dunklen die Oxyhämoglobinstreifen sich weniger deutlich und scharf markirten. Man konnte hier folgenden Satz aufstellen: je dunkler der Urin, je weiter also der Anfall vorgeschritten war, desto deutlicher und schärfer der Methämoglobinstreifen, desto undeutlicher aber die Oxyhämoglobinstreifen; je heller der Urin, desto deutlicher die Oxyhämoglobinstreifen, während in den ersten, noch weniger intensiv gefärbten Urinproben die Methämoglobinstreifen gänzlich fehlten. Die sonstigen Befunde entsprachen den früheren, auch das Vorkommen von Eiweiss an den Grenzen des Anfalls in den nicht mehr hämoglobinhaltigen Proben war wieder nachzuweisen. Die subjektiven Beschwerden waren dieselben, nur in höherem Grade vorhanden. Eine Erkältung hat bei diesem Marsche nicht stattgefunden.

Versuch am 22. Juni: ohne Gepäck, bei günstiger Witterung, Luft milde, anhaltender Sonnenschein, Erde trocken. Erstes Auftreten der Oxyhämoglobinstreifen nach Verlauf von einer Stunde in einem röthlich gelben Urin, nach weiterem halbstündigen Marschiren ein röthlichbrauner Urin mit deutlichen Oxyhämoglobinstreifen, während Methämoglobinstreifen in beiden Proben nicht vorhanden waren. Da der Marsch nur $1^1/_2$ Stunden dauerte, so wurden Urinproben von intensiverer Färbung nicht erhalten, schon eine Stunde nach Beendigung desselben war der Urin

wieder hellgelb und normal. Die Beschwerden waren nur gering und in kurzer Zeit völlig geschwunden.

Versuch am 7. Juli: mit vollem Gepäck, andauernd milde Luft, kein Regen. Erstes Auftreten der Oxyhämoglobinstreifen nach $^1/_2$stündigem Marsche, die Farbe des Urins wird von 15 zu 15 Minuten merklich intensiver, bis auf der Höhe des Anfalls ein tiefbraunschwarzer Urin gelassen wurde. Der Methämoglobinstreifen trat erst wieder in den dunkleren Proben auf und liess sich von da ab in den nachfolgenden deutlich nachweisen, während die Oxyhämoglobinstreifen in umgekehrter Weise undeutlicher und weniger scharf hervortraten.

In allen war reichlich Eiweiss, auch wieder in den hellen Proben an den Grenzen des Anfalls. Unter dem Mikroskop zahlreiche freie Hämoglobinkörnchen und Hämoglobincylinder. Temperatur beim Patienten nicht erhöht, keine Vergrösserung von Milz und Leber, keine Schmerzhaftigkeit bei stärkstem Druck, ebensowenig lässt sich durch Druck in den Nierengegenden Schmerz hervorrufen. Dagegen zeigte sich eine ziemlich beträchtliche Mattigkeit sowie stärkere Schmerzhaftigkeit im Unterleibe. Der letzte dunkelgefärbte Urin wurde um 9 Uhr Abends entleert, nachdem der Marsch bereits um 6 Uhr beendet war.

Versuch am 10. Juli: ohne Gepäck, milde Witterung. Auftreten des Hämoglobins nach $^3/_4$stündigem Marschiren, stetes Zunehmen der Färbung im Verlaufe des Marsches, ebenso das Abnehmen derselben nach Beendigung des Marsches. Geringes Mattigkeitsgefühl und geringe Schmerzen im Unterleibe. Methämoglobinstreifen wieder erst von den dunkleren Proben an sichtbar.

Diese Märsche wurden im Laufe desselben Monats noch einige Male wiederholt und ergaben dieselben Befunde. Als der Beachtung werth möge im Anschluss hieran noch hinzugefügt werden, dass längere Märsche mit vollem Gepäck, die ich Ende October wiederholt mit dem Patienten vornahm, nicht ein einziges Mal auch nur den geringsten Anfall von Hämoglobinurie hervorriefen.

Was nun am Schluss dieser Untersuchungen noch das Verhalten des Blutes betrifft, so wurden sowohl in den anfallsfreien Zeiten, wo Patient sich vollkommen wohl und gesund fühlte, als auch jedesmal auf der Höhe des Anfalls eine Anzahl Blutproben entnommen und nach Anfertigung der Präparate einer Vergleichung unterzogen. Der Befund des aus den Anfällen entnommenen Blutes ergab zunächst hinsichtlich der weissen Blutkörper keine Abweichungen, was die rothen dagegen betrifft, so sprach sich in fast allen Präparaten eine deutliche Poikilocythämie aus, ebenso erkannte man in allen kleine Körnchen, theils vereinzelt theils zu Haufen conglomerirt. In einigen waren die stachligen Formen der rothen Blutkörper besonders zahlreich. Die übrigen Gestaltveränderungen, wie sie bereits oben näher geschildert sind, waren fast in allen Proben nachzuweisen, nur fanden sich in der einen mehr diese, in der andern mehr jene vertreten; hin und wieder fanden sich in dieser oder jener Probe auch nur vereinzelte davon, während die übrigen rothen Blutkörper von normaler Beschaffenheit waren. In geringer Anzahl, hier und da vereinzelt, fand man abgeblasste Blutkörper, theils ganz theils auch nur zur Hälfte verblasst. Weisse Blutkörper mit Fragmenten rother Blutkörper in ihrem Innern konnten niemals nachgewiesen werden.

Aber auch ausserhalb der Anfälle zeigte das Blut im Allgemeinen dieselben Eigenthümlichkeiten ohne besonders merklichen Unterschied, vielleicht in geringerem Grade. Jedenfalls liess sich ein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Sorten nicht constatiren, wenn man andrerseits doch auch wieder feststellen konnte, dass in einem ausnahmsweise starken Anfall die Gestaltveränderungen besonders deutlich hervortraten und ausserhalb der Anfälle weit weniger auffällig und zahlreich erschienen.

Fassen wir jetzt, nachdem wir das Krankheitsbild unseres Patienten in seinen Einzelerscheinungen sowie die einzelnen mit ihm angestellten Versuche ausführlich geschildert haben, die wichtigsten Punkte daraus noch mal

kurz zusammen, so ergiebt sich Folgendes: Patient 23 Jahre alt, Soldat, hat bis zum Auftreten seines jetzigen Leidens ausser einem leichten Darmkatarrh keine nennenswerthe Krankheit überstanden. Im April 1881 bemerkte er zuerst nach einer grösseren Marschübung das Auftreten eines roth verfärbten Urins, im Mai dann zum zweiten Male, darauf sistirte das Leiden für den weiteren Verlauf des Sommers sowie für den Winter, um erst im April dieses Jahres von Neuem aufzutreten und von jetzt ab sich stärker und häufiger zu wiederholen. Die Veranlassung zu denselben betreffend hat sich herausgestellt, dass weder Kälteeinwirkungen[1]) noch forcirte Muskelanstrengungen an sich, wie im Strübingschen Fall, noch vermehrte Schweisssekretion noch gesteigerte Nierenthätigkeit, entsprechend Fleischers Versuchen, einen Anfall auszulösen im Stande waren, dass hingegen unabhängig von allen Einflüssen der Witterung die Körperbewegung des Marschirens allein die eigenthümlichen Krankheitserscheinungen hervorrief und dass jederzeit durch ein Experiment, nämlich durch die Einwirkung längeren Marschirens, ein Anfall hervorgerufen werden konnte.

Dabei muss indess gleich erwähnt werden, dass jedenfalls noch ein anderes Moment, wenn freilich auch nicht von grossem Einfluss, so doch wenigstens als einzelner Factor eine Rolle spielte und den Grad des Anfalls zu modificiren im Stande war. Es stellte sich nämlich bei den einzelnen Probemärschen heraus, dass bei einem Marsche mit vollem Gepäck der Anfall bereits nach Verlauf einer halben Stunde eintrat, dass dagegen beim Marsche ohne alles Gepäck erst frühestens nach dreiviertelstündigem Marschiren das erste Auftreten des Hämoglobins, also der Beginn des Anfalls nachgewiesen werden konnte. Es trat diese Erscheinung mit solcher Bestimmtheit und Beständigkeit auf, dass ich beim Marsche das eine Mal an der Stelle, die zu erreichen gerade eine halbe Stunde,

[1]) Rosenbachs Experimente — Berl. klinische Wochenschrift Nr. 10 und 11.

das andere Mal an derjenigen, die zu erreichen gerade drei viertel Stunde Marschiren erforderte, mit ziemlicher Bestimmtheit sagen konnte, dass jetzt der Anfall seinen Anfang nehme.

Es muss hiernach nun scheinen, dass ausser den Anstrengungen, die das Gehen an sich erfordert, die Belastung des Körpers durch das Gepäck und die hierdurch bedingte grössere Muskelanstrengung von wesentlichem Einfluss gewesen ist.

Die Symptome während der Anfälle bestanden in dem Auftreten eines gelbröthlichen bis tiefbraunschwarzen Urins, die bereits während des Marsches auftretenden Beschwerden in Schmerzen im Unterleib und grosser Mattigkeit, die der jemaligen Stärke des Anfalls proportional waren und mit dem Nachlass des Anfalls abnahmen, um nach kürzerer oder längerer Zeit völlig zu schwinden.

Kein Frost-, kein Hitze-, kein Schweissstadium konnte jemals constatirt werden, keine Vergrösserung oder Schmerzhaftigkeit von Leber, Milz oder Nieren, keine pathologische Verfärbung der äusseren Hautdecken resp. der Schleimhäute.

In den Urinproben fand sich ein starker Eiweissgehalt, je dunkler der Urin, um so reichlicher, ferner wurden in allen die charakteristischen Oxy- und in den dunkleren auch der Methämoglobinstreifen nachgewiesen.

Das Mikroskop ergab im Urin Hämoglobinkörnchen und Hymoglobincylinder und zeitweise zahlreiche Micrococcen, dagegen fanden sich weder vollkommen erhaltene noch in Auflösung begriffene rothe Blutkörper, keine vermehrte Epithelien. Eiweiss und Hämoglobin deckten sich nicht, denn auch in den hellgelben Proben an den Grenzen des Anfalls, in denen kein Hämoglobin mehr erkannt werden konnte, liess sich Albumin deutlich nachweisen.

Im Blute zeigten sich die mannigfachsten Gestaltveränderungen und Grössenabweichungen, jedoch nicht jene von Ponfick beschriebenen Zerfalls- und Auflösungs-

produkte[1]) der rothen Blutkörper, keine sog. Schatten, keine mit Fragmenten rother Blutkörper versehene weisse Blutkörper.

Dass wir es somit zunächst mit einer Hämoglobinurie zu thun haben, ist klar, dass wir andrerseits aber auch nicht bloss eine einfache sondern das eigenthümliche und seltene Krankheitsbild der „paroxysmalen Hämoglobinurie" vor uns haben, darüber kann ebenfalls kein Zweifel sein. Wenden wir uns jetzt dazu, unsern Fall mit den in der Literatur gesammelten Fällen zu vergleichen.

Um zunächst kurz auf die ältesten Schilderungen der Hämoglobinurie zu rekurriren, so erfahren wir aus denselben, dass früher eine scharfe Trennung zwischen Hämaturie und Hämoglobinurie nicht gemacht wurde, wenn wir unter Hämaturie das Auftreten von Blut d. h. von mehr oder weniger zahlreichen rothen Blutkörpern im Urin, unter Hämoglobinurie dagegen das Auftreten von Blutfarbstoff im Urin verstehen (abgesehen von den seltenen Fällen, in welchen neben dem freien Hämoglobin einzelne rothe Blutkörper im Urin gefunden sind). Man hatte diesen doch wesentlichen Unterschied noch nicht genügend bemerkt und so kommt es, dass wir aus manchen uns mitgetheilten Fällen nicht zu erkennen vermögen, mit welchem von beiden Krankheitsbildern wir zu thun haben. So wird uns z. B. von einer paroxysmalen Hämaturie[2]) berichtet, wo wir in Wirklichkeit eine Hämoglobinurie haben.

Erst Pavy[3]) war es, der bei letzterer das Fehlen der rothen Blutkörper nachwies, zunächst freilich aber auch noch den andern Namen beibehielt.

Was nun speciell die Hämoglobinurie betrifft, so hat man unterschieden die einfache von der periodischen (sc. paroxysmalen) Hämoglobinurie, ja man ist weiter

[1]) Virch. Archiv Bd. 62. Berl. kl. Wochenschrift 1874 Nr. 28.

[2]) St. Bartholomew's Hospital Reports Vol. X. S. 71. (On paroxysmal hämaturia.)

[3]) Volkmanns Sammlung klin. Vorträge 134 S. 1156.

gegangen und hat mit Rücksicht auf das ätiologische Moment die erstere Art als toxische, die zweite als Erkältungshämoglobinurie bezeichnet, was im Grossen und Ganzen vielleicht gerechtfertigt, speciell für alle Fälle aber doch nicht zutreffend ist. Die grösste Mehrzahl lässt sich entweder auf die Einwirkung gewisser schädlicher, toxischer Agentien als Ursache zurückführen oder aber auf jenes ätiologische Moment, welches wir mit dem Namen „Erkältung" bezeichnen d. h. auf die Einwirkung niedriger Temperaturen auf die Haut. So sind uns von ersterer Klasse in der Literatur eine ziemlich beträchtliche Anzahl von Fällen berichtet.

Dr. Neisser[1]) die hämoglobinurieerzeugende Wirkung des Naphthols. Dasselbe erzeugt in grösseren Dosen Hämoglobinurie durch Blutdissolution und Albuminurie.

P. zur Nieden,[2]) Hämoglobinurie bei einer 30jährigen Frau nach einer akuten Carbolsäurevergiftung.

Vogel,[3]) das Auftreten des Blutfarbstoffs im Urin nach Einathmung von Arsenwasserstoff.

Naunyn,[4]) Hämoglobinurie in Folge Salzsäurevergiftung.

Leyden und Munk, Hämoglobinurie nach schweren Schwefelsäurevergiftungen.

Man hat die Hämoglobinurie aber auch im Verlaufe schwerer infectiöser Krankheiten beobachtet, so wird berichtet von

O. Heubner,[5]) Hämoglobinurie nach Scharlach bei einem $4^3/_4$jährigen Mädchen.

Stolnikow[6]) berichtet von einem 27jährigen Mediciner, der eine Anzahl schwerer Infectionskrankheiten überstanden

---

[1]) Centralblatt f. med. Wissenschaften 1881 Nr. 30.

[2]) Berliner klin. Wochenschrift 1881 Nr. 48.

[3]) Neubauer und Vogel, 6. Auflage 1872.

[4]) Beiträge zur Lehre vom Icterus, Archiv für Anatomie und Physiologie 1868.

[5]) Deutsches Archiv für klin. Medicin XXIII.

[6]) Petersburger med. W. 1880.

hatte und bei dem sich später ein dunkelrother Urin mit Oxyhämoglobinstreifen einstellte.

Naunyn beobachtete Hämoglobinurie zweimal bei Typhus abdominalis, beide waren sehr schwere Fälle und endigten mit dem Tode.

Ebenso constatirte sie Vogel bei derselben Krankheit.

Endlich ist Hämoglobinurie beobachtet bei ausgedehnten Verbrennungen der Haut, wie sie ja auch experimentell nachgewiesen ist von Werthheim[1]) und von Ponfick.[2]) In diese Rubrik würden wir auch jenen von Werth mitgetheilten Fall rechnen können, wo nach seiner Ansicht die Hämoglobinurie durch zu heisse Injectionen in die Scheide, also auch durch Verbrennung hervorgerufen ist.[3]) Im Anschluss hieran dürften noch einige Fälle zu erwähnen sein. R. Soundby[4]) berichtet einen Fall, in welchem bei starker Milzschwellung seit der Geburt ein dunkler Urin entleert und Erblichkeit als Ursache des Leidens angenommen wurde. Wie sich nämlich herausstellte, zeigten Vater und Schwester ein ähnliches Leiden, letztere soll jedesmal nach einer stärkeren Gemüthsaufregung einen dunklen Urin entleert haben.

Freilich würden wir diesen Fall mehr zur periodischen Hämoglobinurie zu rechnen haben, denn dass auch Gemüthsaufregungen bei derselben wenigstens als ätiologisches Moment mitwirken können, wird auch in dem von Strübing uns mitgetheilten Fall angegeben.

J. Parrot[5]) erwähnt Fälle bei Neugeborenen. Im Blute zeigte sich eine Veränderung der rothen Blutkörper, theils Verkleinerung theils Schrumpfung, kleine Körnchen.

[1]) Wiener med. Jahrbücher 1868.

[2]) Berliner klin. Wochenschrift 1874, Nr. 15 und 16.

[3]) Archiv für Gyn. XVII, Fall von Hämoglobinurie unter der Geburt beobachtet.

[4]) Med. Times and Gaz. 1880, Case of continued hämoglobinuria apparently hereditary.

[5]) Archives de Physiol. et Pathol. 1873, Blutharn bei Neugebornen.

Vielleicht liegt hier eine angeborene Dyscrasie des Blutes vor, die mit einer Veränderung der rothen Blutkörper einhergeht.

In allen diesen Fällen von einfacher Hämoglobinurie müssen wir also annehmen, dass durch Einwirkung gewisser Noxen, seien es chemische Gifte (Gase) oder gewissermassen lebende Gifte (Mikroorganismen) eine Auflösung der rothen Blutkörper bewirkt wird und somit der Austritt des Blutfarbstoffs in das Blutserum stattfindet, der dann seinerseits als leicht passirbarer Eiweissstoff durch die Nieren ausgeschieden wird.

Gehen wir jetzt zu jenem Krankheitsbild über, welches uns für den vorliegenden Fall speciell interessiren muss, zur periodischen Hämoglobinurie, so ist bei dem sonst immerhin seltenen Vorkommen derselben im Laufe der Jahre doch eine genügende Zahl dieser Krankheitsfälle beobachtet und theilweise eingehend mitgetheilt, dass wir über das Leiden, wenn wir in das eigentliche Wesen desselben auch noch nicht tief eingedrungen sind, doch schon manche wichtige Aufklärungen erhalten haben. Man hat vor noch nicht langer Zeit die p. H. auch wohl kurz als Erkältungs-Hämoglobinurie bezeichnet, indem man nach dem bis dahin gesammelten Material annehmen zu müssen glaubte, dass die jeweiligen Anfälle ausschliesslich durch eine Erkältung hervorgerufen würden. Wir werden nun sehen, dass dies zwar für den bei weitem grössten Theil zutrifft, dass wir in einzelnen Fällen jedoch ganz andere ätiologische Momente annehmen müssen und dass dem entsprechend auch die dabei auftretenden Erscheinungen ganz anderer Art sind und von den Symptomen der Erkältungs-Hämoglobinurie wesentlich abweichen.

Dieselbe zeigt im Ganzen einen so constanten Charakter, dass es wohl kaum viele Krankheiten giebt, bei denen die einzelnen Erscheinungen mit einer solchen Regelmässigkeit sich einstellen, wie bei dieser. Wir können uns um so mehr den trefflichen Schilderungen Lichtheims[1]) sowie der aus-

[1]) Volkmanns Sammlung klin. Vorträge Nr. 134.

führlichen Beschreibung von Rosenbach[1]) anschliessen, als gerade diese Autoren Gelegenheit hatten, scharf ausgeprägte Fälle der Art ausführlich zu beobachten und einer näheren Untersuchung zu unterwerfen.

Zunächst ist bemerkenswerth, dass dieselbe fast ausschliesslich beim männlichen Geschlecht vorkommt, nur drei Fälle[2]) habe ich in der Literatur gefunden, die sich auf weibliche Individuen beziehen. In allen Fällen werden Kälteeinwirkungen (Abkühlungen des Körpers, Durchnässungen, Aufenthalt in kalter, feuchter Umgebung) als directe Veranlassung der Anfälle angegeben und hervorgehoben, dass eine stärkere Erkältung den Ausbruch des Leidens, den ersten Anfall veranlasst hat. Was den Krankheitsverlauf selbst betrifft, so ist dieser meist ein typischer: der Beginn eines hämoglobinurischen Anfalls giebt sich gewöhnlich kund durch das Auftreten von eigenthümlichen Gefühlen in den Gliedern (Kriebeln, Ameisenkriechen), durch mehr oder weniger grosse Mattigkeit und Müdigkeit (häufiges Gähnen) ferner durch ein unangenehmes Ziehen im Kreuz und in den Extremitäten. Es stellt sich ein Schüttelfrost oder auch nur leichteres Frösteln ein, dem ein Ansteigen der Temperatur (bis zu hohen Graden) mit nachfolgendem Schweiss folgt, sodass das Ganze einem Wechselfieberanfall gleicht. Diesem Fieberanfall schliesst sich die Ausscheidung eines roth verfärbten Urins an. Jedoch sind nicht alle Fälle so ausgebildet und frappant ausgeprägt, vielmehr kommen die mannigfachsten Modifikationen vor und wir finden häufig nur rudimentäre, unentwickelte Formen. Es kann Frost und Temperatursteigerung fehlen und die Hämoglobinurie sogar ohne besondere Störungen des Allgemeinbefindens

---

[1]) Berliner klin. Wochenschrift 1880 Nr. 10 und 11, Beitrag zur Lehre von der periodischen Hämoglobinurie.

[2]) a. Mesnet, de l'hémoglob. à frigore (Arch. gén. 1881).
b. Centralblatt f. med. Wissenschaften 1879 Nr. 47.
c. Ehrlich, über paroxysmale Hämoglobinurie (Deutsche med. Wochenschrift 1881 Nr. 16).

verlaufen, nur die eigenthümlichen Sensationen sowie ein gewisses Müdigkeitsgefühl scheint niemals ganz zu fehlen, so dass der Patient in den meisten Fällen aus diesen Vorboten das Bevorstehen eines Anfalls zu vermuthen im Stande ist. Zuweilen[1]) findet man nur eine Art Verstimmung vor Beginn des Anfalls.

Häufig hat man das Aufschiessen von Urtikariaquaddeln[2]) beobachtet. Eine bei fast allen Fällen gemachte Beobachtung ist, dass die Anfälle im Laufe des Frühjahrs schwinden, den Sommer hindurch cessiren und dann im Winter mit der grössten Promptheit wiederkehren, ein weiteres Zeichen also, dass kalte, feuchte Witterung von grösstem Einfluss auf das Zustandekommen von hämoglobinurischen Paroxysmen ist.

In vielen Fällen wurde eine gelbliche, erdfahle Verfärbung des Gesichtes resp. der Schleimhäute beobachtet.[3])

Was die Unterleibsorgane betrifft, so konnte theilweise eine Schmerzhaftigkeit der Nieren bei Druck constatirt werden,[4]) in andern Fällen wurde dieselbe vermisst, ebenso waren Milz und Leber bald vergrössert und schmerzhaft,[5]) bald nicht.[6]) Der Urin verhielt sich in den einzelnen Fällen sehr verschieden. Uebereinstimmend wurden in allen die Streifen des Oxyhämoglobins, in vielen auch

---

[1]) A. Hill Hassall, On intermittent or winter hämaturia — Centralblatt f. med. W. 1866 Nr. 2 und Andere.

[2]) Centralblatt f. med. W. 1879 Nr. 47 (2 Fälle).
b) Lichtheim, 1. Fall.

[3]) Kobert und Küssner — Berl. klin. W. 1878 Nr. 43.
b) Secchi — Berl. klin. W. 1872 Nr. 20.
c) Lichtheims erster Fall.

[4]) a) Rosenbach-Berl. klin. W. 1880 Nr. 10.
b) Secchi — Berl. klin. W. 1872 Nr. 20.
c) Kobert und Küssner — Berl. klin. W. 1878 Nr. 43.
d) Volkmanns Sammlung klin. Vorträge, 1. Fall, Nr. 134.

[5]) Rosenbach — Berl. klin. W. 1880 Nr. 10.
b) Secchi — Berl. klin. W. 1872 Nr. 20.

[6]) Lichtheims beide ersten Fälle.
b) B. Küssner — Deutsche med. W. 1879 Nr. 37.
c) Centralblatt f. med. W. 1879 Nr. 47.

der Methämoglobinstreifen gefunden, desgleichen eine beträchtliche Menge Eiweiss und zwar war dies meistens gewöhnliches Serumeiweiss, selten[1]) bildete es ein zusammenhängendes, auf der Oberfläche schwimmendes braunes Gerinnsel (den farbigen Eiweisskörper des Blutes, das Hämoglobin, darstellend). Ueberall findet sich weiter im Urin während des Anfalls ein körniger Niederschlag von gelben Hämoglobinkörnchen, Cylinder wurden nur theilweise vermisst, meisst liessen sich dieselben leicht nachweisen, bald als Hämoglobincylinder, bald als rein hyaline,[2]) bald als granulirte.[3])

Eine zahlreiche Vermehrung der Epithelien fand sich nur ausnahmsweise, so in dem von Rosenbach beobachteten Fall und noch in einem andern.[4])

Fast constant ist das Fehlen der rothen Blutkörper im Urin, nur in einzelnen Fällen[5]) wird das Vorkommen derselben erwähnt; in einem Fall, wo Intermittens vorherging, traten sie erst im späteren Verlauf sehr zahlreich auf.[6])

Die Reaction des Urins wurde meist sauer, nur ausnahmsweise (Rosenbach) alkalisch gefunden.

Der Befund des Blutes ist in den verschiedenen Fällen ebenfalls nicht übereinstimmend: meistens zeigte dasselbe gar keine Veränderungen, zuweilen wurden jedoch Veränderungen der rothen Blutkörper constatirt. Dieselben waren bald nur zahlreich geschrumpft,[7]) bald zeigten sie

---

[1]) Lichtheims erster Fall.

[2]) Kobert und Küssner — Berl. klin. W. 1878.
b) Greenhow, Edinb. med. Journ. 1868.

[3]) Centralblatt f. m. W. 1866 Nr. 2.
b) F. W. Pavy, Lancet 1866 II, Nr. 2.

[4]) J. Tyson, Clinical lect. on interm. hämaturia – Philadelph. Medical Times 1871.

[5]) Greenhow, Edinb. med. Journ. 1868.
F. W. Pavy, Lancet 1866 II, Nr. 2.
Rosenbach.

[6]) J. Tyson, Philadelph. Medical Times 1871.

[7]) Deutsche mil. ärztl. Zeitschrift 1874.

eine zackige, spindelförmige, ovale Gestalt.[1]) Abgeblasste (sog. Schatten) wurden, ausgenommen im Strübingschen Falle, nicht gefunden.

Eine Verminderung der farbigen Elemente fand sich in dem von Secchi beobachteten Falle.

Eine normale Beschaffenheit der rothen Blutkörper bei gleichzeitiger rubinrother Verfärbung des Blutserum wurde während des Anfalls constatirt von B. Küssner.

Was die Eiweissausscheidung betrifft, so deckte sich diese im Allgemeinen mit der Hämoglobinausscheidung, d. h. Eiweiss und Hämoglobin traten gleichzeitig auf und schwanden gleichzeitig. Hiervon sind nur vereinzelt Abweichungen beobachtet, so sehen wir in dem Rosenbachschen Falle bereits vor Beginn des Anfalls eine reichliche Eiweissausscheidung stattfinden, eine Thatsache, die für R. nicht ohne Werth war für die Beurtheilung der Frage, ob wir es mit einer primären Blut- oder einer primären Nierenkrankheit zu thun haben.

Der weitere Verlauf der Anfälle ist nun gewöhnlich der, dass mit Beendigung des Schweissstadiums ein Sinken der Temperatur eintritt, dass Patient sich hiermit wohler und frischer zu fühlen beginnt und nur eine gewisse Mattigkeit noch zurückbleibt (je nach der Stärke des Anfalls verschieden lange), bis schliesslich auch diese schwindet und sich so wieder ein vollkommen normaler Zustand eingestelllt hat. Hand in Hand hiermit nimmt die Verfärbung des Urins mehr und mehr ab, bis auch dieser wieder zur Norm zurückgekehrt ist und keinerlei pathologische Veränderungen mehr zeigt.

Haben wir somit das Krankheitsbild der p. H. in seinen einzelnen Zügen etwas näher geschildert, so wird es sich nunmehr darum handeln, festzustellen, wie wir uns alle Erscheinungen zu deuten, wie den Vorgang bei den einzelnen Anfällen zu erklären haben und worin das eigentliche Wesen der Krankheit beruht. Zu dem Ende

[1]) J. Boas, Diss. Halle 1881.

scheint mir die Aufstellung gewisser Fragen zwecks systematischer Entwicklung der hier in Frage kommenden Punkte am Platze zu sein.

1) Wie erklären wir uns das Diffundiren des Hämoglobins durch die Nierengefässe? Wir wissen, dass die einzelnen Eiweisskörper sich verschieden verhalten in Bezug auf die Permeabilität der Gefässe: während das gewöhnliche Eiweiss unter normalen Verhältnissen durch dieselben zurückgehalten wird, haben wir durch zahlreiche Experimente[1]) erfahren, dass andere Eiweisskörper, wenn sie in einem gelösten Zustande sich im Serum befinden, die Gefässe leicht passiren und so im Harn auftreten. Hierher gehören u. A. das Hühnereiweiss und das uns in diesem Falle besonders interessirende Hämoglobin.

2) Woher stammt bei der paroxysmalen Hämoglobinurie der Blutfarbstoff? Durch seine zahlreichen Versuche wies Ponfick die Quelle desselben nach, er zeigte speciell, dass bei einer Transfusion mit Blut einer fremden Species ein Zugrundegehen, ein Zerfall der rothen Blutkörper stattfindet, dass dieselben ihren Farbstoff an das Blutserum abgeben und dass so der im Serum gelöste Farbstoff die Nierengefässe passirt und im Urin auftritt. Hiernach werden wir auch für die paroxysmale Hämoglobinurie die Annahme machen können, dass das hier im Urin auftretende Hämoglobin aus einem Zerfall der rothen Blutkörperchen hervorgeht, und dies um so mehr, da die Symptome bei der Erkältungs-Hämoglobinurie sowie diejenigen bei den Bluttransfusionen sich im Allgemeinen völlig entsprechen. Es gewinnt diese Annahme noch eine weitere Stütze

---

[1]) „Landois, Lehrbuch der Physiologie, über Bluttransfusionen.
„Ponfick, über die Wandlungen des Lammblutes im menschlichen Organismus — Berl. klin. W. 1874 Nr. 28.
„Exp. Beiträge zur Lehre von der Transfusion — Virch. Archiv Bd. LXII.

durch die zahlreich geführten Nachweise, dass Agentien,[1]) welche eine blutkörperzerstörende Wirkung haben und in die Blutbahn gebracht werden, immer Hämoglobinurie erzeugen.

Dieser Lichtheimschen Auffassung, der die ätiologisch so verschiedenen Processe, die künstliche und natürliche Hämoglobinurie, pathologisch identificirt und sie auf dieselbe Ursache, Zugrundegehen der rothen Blutkörper, zurückführt, hält Rosenbach die Frage entgegen, welche Agentien es bei der natürlichen paroxysmalen Hämoglobinurie denn seien, die eine Zerstörung der rothen Blutkörper bewirken, und diese Frage ist eben noch eine offene. Ausserdem seien auch die Symptome bei beiden nicht ganz übereinstimmend, so z. B. fehle das Fieber bei der durch giftige Agentien hervorgerufenen Hämoglobinurie. Als Hauptgegengrund führt R. jedoch an, dass keine Zerfallsprodukte rother Blutkörper in den Blutproben während der Anfälle nachzuweisen waren. Er plädirt daher mehr für eine primäre Nierenaffection, indem er der Ansicht ist, dass Stoffe, welche schädlich auf das Blut wirken, auch auf die Nieren einen deletären Einfluss ausüben und so zu einer Nierenhämoglobinurie Anlass geben können. Die Möglichkeit dagegen, dass es sich um die Erkrankung eines zur Blutfarbstoffbildung bestimmten Organs, die zu einer Anhäufung desselben im Blute führe, handeln könne, stellt er nicht ganz in Abrede.

3) Wodurch kommt jeweilig ein Zugrundegehen der rothen Blutkörper zu Stande? Aus den Beobachtungen geht hervor, dass eine Erkältung jedesmal einen Anfall auszulösen im Stande ist, es müsste dieselbe demnach einen Zerfall jener bewirken. Doch wie ist dies zu erklären? Bei den hier in Frage kommenden Kältegraden kann doch schwerlich der Process der Blutkörperauflösung stattfinden, vielmehr wären dazu die höchsten Kältegrade erforderlich. Da könnte man denn erwidern, dass die

[1]) Cohenheim, Allgemeine Pathologie II: Chlorsaure Salze, Salzlösungen, Einspritzungen von Cholaten ins Blut oder von Glycerin unter die Haut, Salzsäure u. s. w.

rothen Blutkörper bei der paroxysmalen Hämoglobinurie nicht normal wären, sondern dass ihre Resistenzfähigkeit gewissen Einflüssen gegenüber herabgesetzt sei und sie so einem Zerfall auch bei niedrigen Kältegraden anheimfielen. So sucht Ehrlich[1]) das Wesen der hämoglobinurischen Processe in einer Ueberempfindlichkeit des Stromas der rothen Blutkörper gegen Kälte und zwar werde der resistentere Theil durch die Kälte nur gereizt und gehe Theilungen ein, der andere werde in seinem Stromatheile ertödtet, lasse das Hämoglobin in das Serum diffundiren und hier wandle sich das Oxy- in Methämoglobin um, welches seinerseits die Gefässwände reize und so eine Albuminurie möglich mache. Hiernach würden wir also zu dem Schluss kommen, dass die Krankheit selbst zwar nicht durch Erkältung erzeugt wird, dass diese hingegen bei dem bereits kranken Individuum die einzelnen Anfälle hervorrufe. Dann stellt sich uns aber weiter die Frage, worin die Krankheit besteht, die mit einer verminderten Resistenzfähigkeit der rothen Blutkörper verbunden ist, ob wir es mit einer primären Bluterkrankung oder mit einem primären Nierenleiden zu thun haben. Bei der ersten Annahme würden wir einen durch ein noch unbestimmtes Etwas hervorgerufenen Zerfall der rothen Blutkörper anzunehmen haben, der seinerseits durch das Freiwerden des Hämoglobins resp. des Methämoglobins reizend auf die Nieren wirke, im zweiten Falle hingegen ein Nierenleiden, welches modificirend auf das Passiren der Blutbestandtheile durch die Nierengefässe einwirke. Beide Hypothesen haben manches für sich, beide haben auch ihre Vertreter gefunden.

Lichtheim erklärt auf Grund der Experimente von Ponfick[2]) die Alteration des Blutes für das Primäre und findet eine Unterstützung durch Küssner, der das während eines

---

[1]) Ueber paroxysmale Hämoglobinurie — Deutsche med. Wochenschrift 1881 Nr. 16.

[2]) a) Virch. Archiv Bd. 62.
b) Berl. klin. W. 1874 Nr. 28.

Anfalls entnommene Blutserum rubinroth gefärbt fand und in demselben die Streifen des Hämoglobins entdeckte, sowie auch ferner durch Ehrlich, der im Blute deutlich die Zerfallsprodukte der rothen Blutkörper (Ponficks sog. Schatten, blutkörperhaltige Zellen, weisse Blutkörper mit Fragmentationen von rothen Blutkörpern, Poikilocythen, Riess'sche Zerfallkörperchen) nachwies und namentlich aus dem Vorhandensein von eigenthümlichen grossen, mononucleären Zellen den Schluss zog, dass es sich um Veränderungen in den blutbereitenden Organen handeln müsse. Desgleichen fanden sich noch in anderen Fällen eigenthümliche Gestaltveränderungen[1]) der rothen Blutkörper, die immerhin doch auch nicht ohne Bedeutung für diese Annahme sind.

Diesem Standpunkt gegenüber führt Rosenbach eine Reihe von Punkten an, die sich mit einer primären Bluterkrankung nicht vereinigen liessen, namentlich spreche gegen eine solche der Umstand, dass bei weitem in der Mehrzahl der Fälle das Blut während der Anfälle vollkommen normal gefunden sei; andererseits hält er auch den Befund eines während des Anfalls röthlich verfärbten Serums nicht für völlig maassgebend, da das Hämoglobin aus den Nieren resorbirt und von hier in die Blutbahn gelangt sein könne. Dieser Einwand ist auch nicht ohne Berechtigung gemacht worden, denn es müssten sich sonst doch sicherlich Auflösungsformen von rothen Blutkörpern nachweisen lassen, was jedoch nicht gelang. Als besonders für seine Hypothese sprechend führt Rosenbach an, dass er in seinem Falle bereits vor Beginn des Anfalls eine deutliche Eiweissausscheidung beobachtet habe, ein Umstand, der auf eine primäre Affection der Nieren schliessen lasse.

So wenig entschieden diese Frage bis jetzt also noch ist, ebenso unklar ist uns die paroxysmale Hämoglobinurie auch hinsichtlich ihrer Aetiologie.

---

[1]) a) J. Boas, Beitrag zur Lehre von der paroxysmalen Hämologie. Diss. Halle 1881.
b) Deutsche mil. ärztl. Zeitschrift 1874.

Man hat in einzelnen Fällen die Malariaerkrankung[1]) als ätiologisches Moment angeführt auf Grund der Beobachtungen, wo nach überstandener Intermittens durch Erkältungseinflüsse jeweilig Anfälle hervorgerufen resp. wo angebliche Intermittensanfälle von Hämoglobinurie begleitet waren. Wenn nun auch nicht alle, so ist doch jedenfalls ein Theil der hämoglobinurischen Anfälle wegen der ähnlichen Symptome mit Intermittensanfällen verwechselt worden, so dass es sich in diesen Fällen überhaupt nicht um Intermittens gehandelt hat. Man führt bei dieser Annahme die Auflösung der rothen Blutkörper auf die Einwirkung der Malaria zurück.

Andere haben ferner in einzelnen Fällen eine luetische Infection als Grundursache des Leidens angenommen, dafür liesse sich anführen, dass durch das syphilitische Gift eine Erkrankung der blutbildenden Organe bewirkt werden kann, und dies ist in einer Anzahl von Fällen constatirt. Ehrlich, dessen Fall der einzige ist, wo in charakteristischer Weise die Blutkörper in ihren Zerfallsstadien nachgewiesen werden konnten, sieht nicht wie Murri in dem Vorkommen der kleinen rothen Blutkörper, sondern in den sog. Schatten das Wesen des hämoglobinurischen Anfalls, da auch bei den experimentell erzeugten Hämoglobinurieen regelmässig Schattenbildung beobachtet ist. Weiter sind solche Fälle berichtet von Stephan Makenzie,[2]) von Pätsch,[3]) auch in dem Strübingschen Falle[4]) ist die Möglichkeit einer Abhängigkeit des Leidens von einer syphilitischen Infection nicht ausgeschlossen. Von weiteren ätiologischen

---

[1]) G. Caramiza, hämoglobinurisches Sumpffieber — Centralblatt 1882.

b) Deutsche mil. ärztl. Zeitschrift 1874.

c) R. Druitt, Medical Times and Gaz. 1873.

d) J. Tyson, Philadelph. Medical Times 1871.

[2]) The Lancet 1879 II, Nr. 4 und 5, A case of paroxysmal hämoglobin.

[3]) Berl. klin. W. 1881 Nr. 3.

[4]) Deutsche med. W. 1882 Nr. 1.

Momenten bezüglich der paroxysmalen Hämoglobinurie ist uns nichts bekannt.

Kehren wir jetzt zu unserm Fall zurück, so ergiebt sich seine Nichtzugehörigkeit zu der Erkältungshämoglobinurie schon aus dem Umstande, dass die Anfälle im Frühling und Sommer auftraten, dagegen im Winter cessirten, dass sie von der Witterung völlig unabhängig waren und durch Kälteeinwirkungen (kalte Fussbäder) nicht hervorgerufen wurden. Und was die Symptome anlangt, so fehlten jegliche Vorboten, wie sie bei der gewöhnlichen paroxysmalen Hämoglobinurie vorkommen, Schmerzen im Unterleibe sowie eine gewisse Mattigkeit und Abgeschlagenheit stellten sich erst im Verlaufe des Anfalls ein. Auch liess sich in der äusseren Erscheinung des Patienten sowie an den inneren Organen nichts Pathologisches entdecken.

Da also Erkältung in unserm Falle nicht im Spiele ist, so fragt es sich, wodurch zunächst der einzelne Anfall hervorgerufen wird. Die positiven Resultate bei den Versuchsmärschen sowie die negativen Ergebnisse bei unsern sonstigen Versuchen können uns keinen Zweifel darüber lassen, dass wir es mit einer paroxysmalen Hämoglobinurie zu thun haben, deren einzelne Anfälle jedesmal durch anhaltendes Marschiren d. h. also durch die Körperbewegungen des Gehens hervorgerufen werden und die jederzeit experimentell durch die Einwirkung längeren Gehens erzeugt werden können. Nur Ende October d. J. bei rauher kalter Witterung, nachdem Patient sich fast mehrere Monate geschont hatte, ist es trotz wiederholter mit ihm angestellter Märsche nicht ein einziges Mal mehr gelungen, auch nur den geringsten Anfall zu erzielen.

Es scheint aus dieser Beobachtung hervorzugehen, dass eine einmalige, wenn auch grössere Marschübung an sich jedenfalls nicht direct gleich einen Anfall hervorzurufen vermag, sondern dass jedenfalls erst eine Summirung der durch die Gehbewegungen erzeugten, auf die Blutkörper wirkenden, noch unbekannten Reize d. h. also ein häufigeres, sich wiederholendes Marschiren vorangegangen

sein muss, bis schliesslich als Ausdruck dieser Summe von Reizen ein Anfall ausgelöst wird, dass dann aber auch, sobald es erst einmal dazu gekommen, jedesmal unter denselben Verhältnissen ein Anfall sich kund giebt. Für diese Annahme scheint auch der Umstand zu sprechen, dass, je rascher die Märsche einander folgten, desto stärker im Allgemeinen die nächstfolgenden Anfälle auftraten. Erkennen wir somit ein anhaltenderes und anstrengenderes Gehen als das den Anfall auslösende Moment an, so ist es verständlich, dass die Belastung des Körpers mit Gepäck während des Marschirens und die hierdurch vermehrte Anstrengung des Patienten sich als noch wirksameres Moment erweist.

Inwiefern kann aber durch die Körperbewegung des Gehens eine Zerstörung der rothen Blutkörper veranlasst werden und wie ist weiter die Wirkung der forcirten Anstrengung des Körpers zu verstehen? Hierüber eine genügende Erklärung abzugeben, sind wir bis jetzt noch nicht im Stande und können uns nur Vermuthungen darüber erlauben. Zunächst könnte die Möglichkeit vorliegen, dass durch das Moment des Gehens eine Reizung gewisser Organe stattfindet, die im Connex zur Blutbereitung stehen resp. dass durch Reizung des Organs, in welchem normaler Weise ein Zerfall der rothen Blutkörper stattfindet, ein grösserer Zerfall bewirkt wird oder dass auch durch Erkrankung der hämoglobinbereitenden Organe eine Ansammlung von Hämoglobin im Blute und so eine Ueberhäufung damit bewirkt werde.

Weiter wäre es möglich, dass durch die Gehbewegungen irgend ein Agens erzeugt werde, welches einen leichten Zerfall der an sich bereits krankhaft veränderten, weniger resistenten rothen Blutkörper bewirke. Hier liesse sich an die Kohlensäure denken, wenn man annehmen darf, dass durch gesteigerte Muskelthätigkeit die Zersetzungsproducte, also auch die Kohlensäure, sich wenigstens momentan im Blute anhäufen; denn die rothen Blutkörper

lösen sich am leichtesten im CO_2 — Blute.[1]) Vielleicht spielen auch die Milchsäuren, welche sich bei gesteigerter Muskelarbeit anhäufen, eine gewisse Rolle. Mit dieser Annahme würde sich jenes bei den Anfällen stets hervortretende Müdigkeitsgefühl und jene Mattigkeit des Patienten sehr gut vereinigen lassen.

Drittens bleibt auch die Möglichkeit nicht ganz ausgeschlossen, dass durch die Gehbewegungen die Nieren jeweilig in einen pathologischen Zustand versetzt und in ihrer Thätigkeit alterirt werden; vielleicht ist die mit dem Gehen verbundene stärkere Hyperämie der Nieren von irgend einem Einfluss.

Wie wir aber auch immerhin diese Fragen beantworten, stets kommen wir darauf zurück, dass eine krankhafte Veränderung der rothen Blutkörper vorliegen müsse, eine verminderte Resistenzfähigkeit, und da haben wir denn die weitere Frage zu beantworten, worin wir das eigentliche Wesen der Krankheit zu suchen haben, ob wir es mit einem primären Nierenleiden oder mit einer primären Bluterkrankung zu thun haben. Um hierüber eine Entscheidung treffen zu können, werden wir hauptsächlich die Befunde des Blutes und das Verhalten des Urins zu berücksichtigen haben.

Auch hier haben wir Punkte, die für die eine und Punkte die für die andere Ansicht sprechen. Zunächst scheint zu Gunsten eines primären Nierenleidens der Umstand zu sprechen, dass — Rosenbachs Fall entsprechend — bereits vor Beginn des Anfalls eine deutlich nachweisbare Eiweissausscheidung stattfindet und dass ebenso auch noch in dem ersten nach Beendigung des Anfalls wieder auftretenden Harn ohne Hämoglobinbeimischung Eiweiss jedesmal constatirt werden konnte.

Gegen ein primäres Nierenleiden spricht die vollkommen normale Beschaffenheit des Urins ausserhalb der Anfälle (ohne Eiweiss und Cylinder), das Fehlen jeglicher Schmerzhaftigkeit in den Nierengegenden selbst während

[1]) Landois, Lehrbuch der Physiologie des Menschen, 2. Aufl., S. 25.

der stärksten Anfälle, der ganze Verlauf der Krankheit und der Mangel jeglicher sonstiger Erscheinungen, die auf ein Nierenleiden schliessen lassen könnten.

Für ein primäres Blutleiden spricht der Befund des Blutes: Dasselbe zeigte freilich nicht jene charakteristischen Veränderungen der rothen Blutkörper, die auf eine Auflösung und einen Zerfall derselben hindeuten, namentlich konnten die von Ponfick beschriebenen, für das Stadium der Auflösung charakteristischen „Schatten" sowie mit Fragmenten rother Blutkörper versehene weisse Blutkörper nicht nachgewiesen werden; jedoch wichen dieselben in Bezug auf Gestalt und Grösse doch so vielfach von der Norm ab, dass man von einem normalen, gesunden Blute während der Anfälle nicht sprechen konnte. Aber auch ausserhalb derselben liessen sich jene Veränderungen, wenn auch theilweise nicht in solchem Grade und in solcher Anzahl, nachweisen, so dass man hiernach eine ganz normale Blutbeschaffenheit überhaupt nicht annehmen kann.

Zu Ungunsten einer primären Bluterkrankung lassen sich nun ebenfalls mehrere Punkte anführen. Zunächst fehlten im Blute ja die charakteristischen Stadien der Auflösungsformen der rothen Blutkörper, es fehlten ferner jegliche Zeichen, die auf ein Blutleiden hätten schliessen lassen können. Weiterhin macht Rosenbach auf einen Punkt besonders aufmerksam, welcher Beachtung verdient. Wenn nämlich durch Blutkörperauflösung frei gewordenes Hämoglobin schädlich auf die Nieren gewirkt und die Ausscheidung von Serumeiweiss vor dem Anfall bedingt hätte, so hätte hiermit zugleich auch der leichter diffundirbare farbige Eiweisskörper des Blutes, das Hämoglobin, ausgeschieden werden müssen. In unserm Fall ging jedoch der Hämoglobinausscheidung die Ausscheidung von Serumeiweiss vorauf.

Trotz dieser Controverspunkte werden wir uns auf Grund der hier am meisten maassgebenden Momente doch zu der Ansicht entschliessen, dass wir es hier mit einem primären Blutleiden zu thun haben.

Wodurch ist dieses aber bedingt, worin besteht es und was haben wir als ätiologisches Moment dafür anzunehmen? Diese Frage zu beantworten, sind wir nicht im Stande, ja wir können uns in diesem Falle nicht einmal Vermuthungen darüber bilden. Die Krankengeschichte giebt uns bezüglich dieser Frage keinen Aufschluss: an Intermittens hat Patient nie gelitten, ein syphilitische Infection hat auch nicht stattgehabt. —

Wir haben somit in unserm Fall von paroxysmaler Hämoglobinurie einen in seiner Art eigenthümlichen kennen gelernt, dem wir nur einen, den von Fleischer beobachteten, als fast analog an die Seite stellen können. Beide gleichen sich in den wichtigsten Punkten, in der Aetiologie der Anfälle sowie in den Symptomen und im Verlaufe der Krankheit, doch weicht jener seinerseits doch auch wieder in einzelnen Dingen von dem unsrigen ab.

Zunächst wurde das Blut selbst während der Anfälle nicht verändert gefunden, dann fehlten im Urin stets Harncylinder und ausserdem wurde constatirt ein gleichzeitiges Auftreten und Verschwinden von Eiweiss und Hämoglobin. Im Blutserum wurden ebenso wie im Harn Hämoglobintröpfchen nachgewiesen. Dieser letztere Umstand zusammen mit den anderen Befunden veranlasste Fleischer, auch in seinem Falle eine reine primäre Bluterkrankung anzunehmen. Die spektroskopische Untersuchung ergab ihm in den dunkelroth gefärbten Urinproben die Oxy- und Methämoglobinstreifen, über das weitere Verhalten derselben ist nichts erwähnt.

In unserem Falle stellte sich heraus, dass bei Beginn des Anfalls in den noch weniger intensiv gefärbten Proben nur die Oxyhämoglobinstreifen nachgewiesen werden konnten, dass jedoch in den dunkleren auch der Methämoglobinstreifen auftrat und dann während des ganzen Anfalls constatirt werden konnte. Es geht hieraus hervor, dass bereits innerhalb des Organismus die Umwandlung von Hämoglobin in Methämoglobin stattfindet, an welcher Stelle aber und unter welchen Einflüssen, das ist eine Frage, die wir noch

zu beantworten haben. Die Umwandlung in Methämoglobin könnte zunächst im Blute vor sich gehen und eine Erklärung hierfür würde an und für sich nicht schwer sein, wenn wir eine primäre Bluterkrankung annehmen und die von Ehrlich dem Stroma der rothen Blutkörper zugeschriebenen Funktionen in Betracht ziehen. Dasselbe verhindert die Diffusion des Hämoglobins ins Serum und schützt es vor einer fehlerhaften Oxydation; sind nun aber die rothen Blutkörper pathologisch verändert und ist somit auch das Stroma in einem krankhaften Zustande, so lässt dieses das Hämoglobin ins Serum diffundiren und hier findet dann eine Oxydation, eine Umwandlung des Oxyhämoglobins in Methämoglobin statt. Indess fehlen in unserem Falle jegliche Beweisgründe für diese Annahme, die im Nachweis von Methämoglobin im Blute resp. im ausgetretenen Blutserum hätten bestehen müssen; eine Untersuchung daraufhin war aber leider nicht möglich, da es in den letzten, zu diesem Zweck angestellten Versuchsmärschen nicht mehr gelang, einen Anfall auszulösen. Dagegen sprechen zweierlei Umstände für die zweite Annahme, dass die Verwandlung des Oxyhämoglobins in Methämoglobin in der Harnblase unter Einwirkung des Urins stattfindet. Erstens nämlich stellte sich heraus, dass erst im Verlaufe des Marsches, sobald der Urin eine intensivere Farbe angenommen, der Methämoglobinstreifen auftrat, nachdem also der Blutfarbstoff bereits längere Zeit mit dem Urin in der Harnblase in Berührung gewesen war; zweitens wurde aber auch in den Urinproben, die zuerst nur die Streifen des Oxyhämoglobins zeigten, nach längerem Stehen der Streifen des Methämoglobins nachgewiesen, so dass wir also auch hier eine Einwirkung des Urins auf Oxyhämoglobin constatiren können. Es ist also nach diesen Beobachtungen nicht nothwendig, dass, wenn auch der Harn im Spektrum den Streifen des Methämoglobins zeigt, dasselbe schon als solches von den Nieren ausgeschieden wird, sondern wir müssen vielmehr, in unserem Falle wenigstens, die Harnblase als den Ort be-

zeichnen, wo das ausgeschiedene Oxy- in Methämoglobin umgewandelt wird. Wir werden hierzu um so mehr berechtigt sein, da Preyer[1]) die Einwirkung von frischem Harn auf Oxyhämoglobin näher untersucht und die Bildung des Methämoglobins aus demselben sicher erwiesen hat. Mithin werden wir auch unser Krankheitsbild als reine Hämoglobinurie aufzufassen haben und müssen die Bezeichnung Methämoglobinurie nur für solche Fälle anwenden, bei denen sich Methämoglobin bereits im Blute nachweisen lässt.

Nachdem ich so meinen Fall eingehend und ausführlich, soweit es mir möglich war, mitgetheilt habe, hoffe ich damit das bis jetzt gesammelte Material über periodische Hämoglobinurie um einen nicht uninteressanten Fall bereichert zu haben, der vielleicht vor jenem ihm analogen etwas voraus hat und manches Eigenthümliche in sich trägt.

Indem ich hiermit den Schluss meiner eigentlichen Arbeit mache, möge es mir vergönnt sein, einen ebenfalls eigenthümlichen Fall von „intermittirender Hämaturie", soweit mir derselbe durch die Mittheilungen eines Arztes zugegangen ist, hier vorzuführen, der differentiell-diagnostisch jenem zur Seite steht, indem auch bei ihm anfallsweise durch forcirte Bewegungen des Körpers ein blutigroth verfärbter Urin entleert wurde, die Verfärbung desselben aber nicht durch reinen Blutfarbstoff, sondern durch rothe Blutkörper selbst bedingt war. Der Fall betrifft einen jungen Mann von 27 Jahren, der in seiner Kindheit stets gesund gewesen ist, keine schwereren Leiden überstanden und namentlich an irgend welchen Blasen- oder Nierenaffectionen früher nie gelitten hat, vielmehr finden wir in ihm einen kräftigen, robusten, anscheinend vollkommen gesunden Menschen vor, der auch zur Zeit, als sein Leiden sich zuerst kundgab, an keinerlei Krankheit litt.

Benanntes Leiden des Patienten datirt vom Frühling des Jahres 1880. Derselbe hatte, um reiten zu lernen, bei

[1]) Die Blutkrystalle, Jena 1871 S. 12.

einem Wachtmeister Unterricht genommen und übte ausser täglich einer Stunde Schulreiten noch auf eigene Hand, so dass er täglich mit Unterbrechungen zwei bis drei Stunden zu Pferde sass. Als diese Reitstunden begannen, war Patient vollkommen wohl und gesund.

Nach ca. anderthalb Wochen, seit Beginn des Reitens, wurde er eines Tages nach einer längeren Reitübung durch die zufällige Entdeckung beunruhigt, dass der von ihm während derselben gelassene Urin blutroth aussah. Er wandte sich an seinen Arzt, der die nähere Untersuchung des Urins vornahm und gleich erkannte, dass die rothe Farbe des Urins von Blut herrührte, denn schon makroskopisch erkannte er, dass, während der Urin gleich nach der Entleerung eine gleichmässig rothe Farbe zeigte, allmählich sich auf den Boden des Gefässes eine Masse absetzte, die als von herabgesunkenen rothen Blutkörpern gebildet gedeutet werden musste. Auch liessen sich mikroskopisch die rothen Blutkörper später nachweisen. Er richtete sein Augenmerk besonders noch auf andere morphotische Bestandtheile, konnte aber Cylinder im Urin trotz wiederholten Untersuchens nicht entdecken, Gerinnungen von charakteristischer Gestalt für Harnleiter oder Nierenbecken waren nicht vorhanden. Der Eiweissgehalt dagegen erwiess sich als sehr stark und zwar so, dass bei der Eiweissprobe die Menge im Reagensglase fest geronn und nicht leicht ausgeschüttet werden konnte. Wie lange die Blutung nach dem Reiten angehalten hat, ob der Blutgehalt des Urins nach und nach abnahm, um vom Abend bis zum nächsten Morgen ganz zu verschwinden, konnte der Arzt bei der mangelnden Gelegenheit, den Patienten fortwährend in Obacht zu haben, nicht feststellen. — Da das Allgemeinbefinden hierbei in keiner Weise gestört war und der Arzt bei der genauesten Beobachtung keine Schmerzen oder andere Erscheinungen von Seiten des Urogenitaltractus constatiren konnte, so beruhigte sich Patient bald wieder, setzte aber doch, als sich am folgenden Tage nach der Reitstunde das Blutharnen

wieder einstellte, dieselben auf einige Tage aus, um dann von Neuem zu beginnen. Als er jedoch nach Verlauf von einigen Tagen die Uebungen wieder aufnahm, zuerst nur je eine Stunde am Tag, dann aber wieder grössere Touren unternahm, trat auch der blutige Urin wieder auf, aber nicht so stark wie vorher und nur für einen Tag, denn von jetzt ab unterliess Patient grössere anstrengende Reitübungen und nahm täglich nur eine Stunde; der blutige Urin blieb jetzt fort.

Später hat Patient noch öfter sowohl zu Fuss als zu Pferde grössere Touren unternommen, aber nie wieder Blut im Urin entdeckt.

Was nun die Ursache dieser intermittirend auftretenden Hämaturieanfälle betrifft, so ist die Annahme wohl nicht ungerechtfertigt, dass in diesem Falle durch das für den Patienten sonst ungewohnte Reiten in Folge der heftigen Erschütterungen bei demselben eine acute Hyperämie der Nieren entstanden ist, die zum Uebertritt von rothen Blutkörpern aus den Blutbahnen in die Harnkanälchen Veranlassung gegeben hat, d. h. in dem Sinn, dass es durch die mechanischen Reize beim Reiten zur Zerreissung kleiner Gefässe gekommen ist, die dann die rothen Blutkörper austreten lässt, dass aber, sobald durch Aussetzen des Reitens keine neuen Bedingungen für jene anatomischen Veränderungen gegeben sind, auch das Erscheinen von Blut im Urin aufhört. Medicamentöse Einwirkungen, die durch Reizung des Nierengewebes dazu hätten Veranlassung geben können, sind hier völlig ausgeschlossen, da weder Terpentin noch Cubeben oder Perubalsam oder andere hierher gehörige Substanzen vom Patienten eingenommen waren. Ebenso fehlen jegliche andere Momente, die zu jenem Leiden hätten Anlass geben können; so können wir auch an eine primäre Nierenaffection oder an ein Blasenleiden hier gar nicht denken theils auf Grund der Anamnese theils weil beim Patient keinerlei Erscheinungen sich finden, die auf eine Affection des uropoëtischen Systems schliessen lassen könnten.

Wie aber kommt es, werden wir uns fragen, dass es gerade in diesem Fall in Folge von Reitübungen zu jenem Leiden kam, während doch unter normalen Verhältnissen selbst bei angestrengtesten Uebungen der Art keine Hämaturie auftritt? Hier können wir keine andere Vermuthung aussprechen, als dass wohl eine leichtere Zerreissbarkeit der Nierengefässe, also eine Art Prädisposition bestanden hat, wodurch diese aber hier bedingt ist, können wir nicht angeben.

Zum Schlusse sei mir gestattet, Herrn Professor Dr. A. Thierfelder sowie Herrn Professor Dr. Nasse für die bei der vorliegenden Arbeit gewährte freundliche Unterstützung meinen Dank abzustatten; besonders nehme ich noch gerne Gelegenheit, Herrn Privatdocenten Dr. Neelsen für das meiner Arbeit geschenkte Interesse meinen herzlichsten Dank auszusprechen.